

# ОБЗОРЫ

УДК 617.735-007-08

**А. В. Файзуллин, Е. А. Бурьян, Т. Д. Губченко, В. А. Якущенко, С. Н. Ролик-Аттия**

## **АНТАГОНИСТЫ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Институт повышения квалификации специалистов фармации,  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

*Одним из наиболее распространенных и серьезных по своим медико-социальным последствиям, осложнений сахарного диабета является диабетическая ретинопатия. Микроциркуляторные и гипоксические нарушения в сетчатке глаза у пациентов с диабетической ретинопатией приводят к нарушению физиологического равновесия между ангиогенными и антиангиогенными факторами. В настоящее время считается, что важную роль в патогенезе диабетической ретинопатии играет усиление выработки VEGF. Его избыточная продукция является главной причиной патологической гиперваскуляризации сетчатки, приводящей к снижению или даже полной утрате зрения. Очевидно, что достижение максимально эффективного контроля гликемии является главным условием предупреждения и прогрессирования диабетической ретинопатии, но в силу целого ряда объективных причин выполнение этой стратегической задачи не всегда может быть обеспечено в полной мере. В настоящее время разработаны специфические методы воздействия на ключевые механизмы развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, основанные на угнетении эффектов стимуляторов ангиогенеза.*

**Ключевые слова:** *диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, VEGF, антагонисты VEGF, ранибизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт, конберцепт, негептаниб.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Значительное ухудшение или полная утрата зрения являются одним из наиболее значимых факторов инвалидизации пациентов с сахарным диабетом (СД). Наблюдения, проведенные в разные годы в нескольких странах, свидетельствуют, что на фоне СД диабетическая ретинопатия (ДР) развивается в 5–22 % случаев у пациентов со «стажем» заболевания до 5 лет и у 75–100 % пациентов, если заболевание продолжается более 20 лет. Однако частота развития ДР может существенно отличаться у пациентов с СД I и II типа [1]. Ситуация еще более осложняется в связи со значительной распространенностью СД (фактически пандемией) и постоянным ухудшением эпидемиологической ситуации по этому заболеванию. По данным Глобального доклада по диабету Всемирной организации здравоохранения, опубликованного в 2018 году, общее число людей, страдающих СД, увеличилось со 108 миллионов человек в

1980 году до 422 миллионов в 2014 году, а распространенность среди взрослого населения – с 4,7 до 8,5 % [2].

Развитие ДР связано с поражением сосудов сетчатки. В настоящее время среди специалистов активно обсуждается роль изменений ангиогенеза как одного из важнейших механизмов прогрессирования ДР. В контексте рассматриваемой проблемы нами была поставлена цель проанализировать данные научной литературы относительно роли этого фактора в развитии ДР и перспектив его фармакологической коррекции.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ публикаций в специализированных изданиях и интернет-источниках за период с 2001 по 2019 год. Поиск информации проводился в доступных в сети Интернет архивах специализированных изданий, а также при помощи баз данных PubMed, Medline, eLIBRARY.ru, CyberLeninka. В работе использованы ме-

тоды исследования: системно-обзорный анализ и обобщение данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе развития ДР не сопровождается избыточной васкуляризацией (непролиферативная или фоновая ДР). Непролиферативная ДР характеризуется повышением проницаемости капилляров, образованием микроаневризм, кровоизлияний, экссудацией и ишемическими изменениями в окружающей ткани. Отек сетчатки является ключевым патоморфологическим элементом непролиферативной ДР. Непролиферативная ДР прогрессирует с переходом в препролиферативную (ключевой патоморфологический элемент – тромбоз ретинальных сосудов), а еще позднее – в пролиферативную форму. Пропролиферативная стадия представляет собой завершающий этап эволюции ДР и отличается наиболее выраженными изменениями, которые часто приводят к значительному снижению остроты или даже полной потере зрения. Доминирующим признаком пролиферативной ДР является патологическая избыточная васкуляризация в толще внутренней (стекловидной) поверхности сетчатки. При этом сосуды могут прорастать в стекловидную полость и вызывать кровоизлияния в стекловидное тело, что обусловлено несостоятельностью стенки новообразованных сосудов. С избыточной пролиферацией сосудов связан эпиретинальный и витреоретинальный фиброз, приводящий к сокращению стекловидного тела и, как следствие, тракционной отслойке сетчатки [1].

Как осложнение при всех формах ДР может развиваться диабетический макулярный отек, обусловленный выраженными сосудистыми изменениями и экссудативными процессами в области желтого пятна, что часто приводит к серьезному снижению остроты центрального зрения. Диабетические макулопатии являются ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения большинства развитых стран [1].

Гиперваскуляризация при СД может затрагивать не только сетчатку, но также радужную оболочку и угол передней камеры глаза, что становится причиной нарушения оттока внутриглазной жидкости и развития неоваскулярной глаукомы [1].

Таким образом, избыточная пролифе-

рация сосудов сетчатки, диска зрительного нерва, радужки и прорастание сосудов в стекловидное тело являются основной причиной прогрессирующего ухудшения зрения у пациентов с СД.

Особое место в механизмах развития сосудистых нарушений в сетчатке глаза при СД отводят васкулоэндотелиальному фактору роста (VEGF).

VEGF – это целое семейство белков. К экспрессирующимся в организме человека факторам семейства VEGF относят VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (PlGF). Наиболее важную роль в ангиогенезе в организме человека играет VEGF-A [3].

VEGF-A является специфическим стимулятором митогенеза эндотелиальных клеток, а также выступает в роли фактора, увеличивающего проницаемость микрососудов. Кроме того, VEGF проявляет вазодилатирующий эффект, который реализуется через эндотелиальную NO-синтазу. VEGF способствует пролиферации, миграции эндотелиоцитов и формированию сосудистой сети [4–6].

VEGF-A существует в виде нескольких изоформ. Выделяют четыре основные (состоящие соответственно из 121, 165, 189 и 206 аминокислотных остатков) и несколько минорных форм. Эти белки различаются по митогенному потенциалу и хемотаксическим свойствам. Тяжелые изоформы (VEGF-A<sub>189</sub> и VEGF-A<sub>206</sub>) прочно фиксируются гепаринсодержащими протеогликанами внеклеточного матрикса, а легкая VEGF-A<sub>121</sub> способна проникать через базальную мембрану. VEGF-A<sub>165</sub> совмещает эти свойства, а также количественно преобладает над другими изоформами, что определяет его доминирующую роль в процессах патологической васкуляризации [3–5].

Связь между диабетическим поражением сетчатки и нарушением продукции VEGF прослеживается, начиная с самых ранних стадий заболевания. Однако следует отметить, что на разных стадиях развития ДР изменения уровня VEGF имеют разнонаправленный характер. В ходе ряда наблюдений было показано, что у пациентов с СД на стадии, предшествующей развитию заметных изменений в сетчатке, отмечается снижение продукции VEGF [7–9]. Следствием подавления экспрессии VEGF (мощного митогена и фактора, обеспечи-

вающего стабильность эндотелия), является усиление апоптоза эндотелиоцитов и развитие выраженных морфологических изменений в сетчатке: появление ацеллюлярных капилляров, их облитерация, формирование ишемизированных участков и старт нейродегенеративных процессов [4, 10–12]. Именно на фоне возникновения значительных зон ишемии в сетчатке снижение продукции VEGF, которое отмечается на доклинической стадии ДР, сменяется ее усилением [9, 13]. На этом этапе гиперпродукция VEGF приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, усилению пролиферации эндотелиальных клеток с формированием микроаневризм, а в дальнейшем – стимуляции ангиогенеза и развитию пролиферативной ДР [1, 14].

Индукция синтеза VEGF в условиях ишемии сетчатки осуществляется с участием генного регулятора HIF-1 (индуцируемый гипоксией фактор-1). Этот белок представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц – ядерного фактора HIF-1 $\alpha$  и ядерного транслокатора HIF-1 $\beta$ . Экспрессия HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  осуществляется в ретинальных пигментных клетках непрерывно, однако в условиях нормоксии HIF-1 подвергается активному убиквитированию и последующей деградации в протеосомах. Напротив, в условиях тканевой гипоксии отмечается стабилизация HIF-1, что сопровождается усилением проникновения HIF-1 $\alpha$  в ядро и увеличением выработки VEGF. Взаимодействуя со специфическими рецепторами, уровень экспрессии которых также контролируется HIF-1, VEGF запускает ангиогенез [14, 15].

На начальном этапе ангиогенеза VEGF обеспечивает активацию эндотелиальных клеток. Как фактор проницаемости сосудов VEGF способствует активации протеаз, усиливает деградацию ключевых компонентов внеклеточного матрикса и растворение базальной мембраны. На фоне увеличения проницаемости сосудистой стенки и окружающих тканей осуществляется миграция активированных эндотелиоцитов, а направление их миграции определяется градиентом VEGF. В результате этих процессов в зонах гипоксии происходит формирование каркаса, а в последующем и окончательная организация сосудистой сети [16–18].

Ранее основным способом коррекции патоморфологических изменений при ДР

был метод лазерной коагуляции сетчатки. В настоящее время на основании убедительных доказательств, касающихся роли VEGF в развитии ДР, предложен новый подход к лечению этой патологии, состоящий в применении антагонистов VEGF. Развитие методов генной инженерии и биотехнологии привело к прорыву в создании средств таргетной терапии (моноклональные антитела и другие), и антагонисты VEGF являются классическим примером препаратов с молекулярно-направленным действием [19].

Антагонисты VEGF могут использоваться при различных заболеваниях офтальмологического профиля, в патогенезе которых ключевую роль играет гиперваскуляризация: как несвязанных с СД (возрастная макулярная дегенерация), так и при ДР.

В настоящее время номенклатура препаратов-антагонистов VEGF, разрешенных или перспективных для применения в офтальмологии, включает ранибизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт и пегаптаниб. Препараты вводятся в стекловидное тело (интравитреально) при помощи специальной иглы.

Ранибизумаб является одним из наиболее применяемых антагонистов VEGF. Этот препарат был разработан компанией Genentech (США). В США он распространяется компанией Genentech, в других странах – компанией Novartis под торговым названием «Луцентис».

Ранибизумаб содержит Fab-фрагменты моноклональных гуманизированных антител к VEGF-A, которые избирательно связывают VEGF-A<sub>110</sub>, VEGF-A<sub>121</sub>, VEGF-A<sub>165</sub>, что приводит к снижению их ангиогенного потенциала и подавляет, таким образом, неоваскуляризацию.

Ранибизумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*.

Ранибизумаб показан при лечении неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации, макулярного отека при СД и окклюзии вен сетчатки, а также при снижении остроты зрения, вызванном хориоидальной неоваскуляризацией, обусловленной патологической миопией. Эффективность применения ранибизумаба при этих формах офтальмопатологии подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [19–22].

Бевацизумаб – лекарственный препарат, который, в отличие от ранибизумаба, содержит не Fab-фрагменты, а целые рекомбинантные гиперхимерные гуманизированные моноклональные антитела. Их молекулы включают каркасные участки человеческих антител и гипервариабельные участки антител мыши, определяющие комплементарность. Бевацизумаб способен связывать все изоформы VEGF-A.

Препарат получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка.

Бевацизумаб был зарегистрирован в 2004 году в качестве антинеопластического препарата, но накопленный на данный момент (в рамках проводимых клинических исследований) довольно обширный позитивный опыт его применения при некоторых формах офтальмологической патологии (в том числе ДР) служит основанием для его применения off-label (по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению) по этим показаниям [5]. Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность применения бевацизумаба в офтальмологической практике [23–34]. Несмотря на, казалось бы, доказанную клиническую эффективность бевацизумаба, эти исследования пока еще не завершились официальным утверждением его использования в офтальмологической практике государственными регулирующими органами ни в одной стране мира. Такое состояние вопроса объясняется остающимися сомнениями в безопасности интравитреального применения бевацизумаба, а также данными относительно его общей токсичности [35–37].

В офтальмологической практике чаще всего применяется препарат бевацизумаба под торговым названием «Авастин» (Hoffmann-La Roche, Швейцария). Существуют и другие препараты, содержащие бевацизумаб. Так, компания НАТИВИТА (Беларусь) выпускает препарат «Б-Маб», а в России в 2015 году был зарегистрирован препарат «Авегра» (БИОКАД). Однако следует еще раз подчеркнуть, что ни один из препаратов бевацизумаба не рекомендован для интравитреального введения.

В настоящее время в клинической практике доступен также препарат «Афлиберцепт», производимый компанией Regeneron Pharmaceuticals Inc. (США) и

распространяемый в Европе компанией Bayer AG (Германия) под торговым названием «Эйлеа». Афлиберцепт – препарат, содержащий рекомбинантный гибридный антителоподобный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF (VEGFR-1 и VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Афлиберцепт способен комплементарно взаимодействовать с VEGF-A и PlGF, предотвращая, таким образом, активацию их естественных рецепторов [38].

Афлиберцепт получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками K1 яичника китайского хомячка.

Афлиберцепт имеет аналогичные ранибизумабу показания к применению, но его клиническая эффективность, как свидетельствуют наблюдения, заметно выше. По сравнению с ранибизумабом афлиберцепт вызывает более длительный эффект, что позволяет добиться того же результата при более низкой терапевтической нагрузке. Кроме того, сродство афлиберцепта к VEGF-A<sub>165</sub> примерно в 100 раз выше, чем у ранибизумаба, что весьма важно, учитывая доминирующую роль VEGF-A<sub>165</sub> в патогенезе неоваскулярных нарушений в сетчатке [38–40].

Компанией Chengdu Kanghong Biotech Co, Ltd (Китай) разработан препарат конберцепт, являющийся аналогом афлиберцепта. Имеются данные, что на этапе доклинических исследований была продемонстрирована более высокая анти-VEGF активность конберцепта по сравнению с бевацизумабом, ранибизумабом и афлиберцептом [41]. В настоящее время конберцепт проходит третью фазу клинических испытаний и пока не выведен на рынок [42].

Еще один препарат с анти-VEGF активностью – пегаптаниб – представляет собой не белок, а пегилированный РНК-фрагмент, состоящий из 28 нуклеотидов. Пегаптаниб специфически связывается с VEGF-A<sub>165</sub>, то есть является аптамером. Функционально аптамеры выступают в роли аналогов моноклональных антител, но отличаются меньшей иммуногенностью, они более стабильны и дешевы [43].

Как уже отмечалось, селективность некоторых антагонистов VEGF в отношении VEGF-A<sub>165</sub> потенциально является их преимуществом.

Для клинического применения пегаптаниб был рекомендован в 2004 году в качестве средства для лечения возрастной макулярной дегенерации [44]. Клиническая эффективность пегаптаниба при ДР также была подтверждена в ряде наблюдений [45, 46].

Пегаптаниб доступен для применения в клинической практике под торговым названием «Макуген», препарат производится компанией Gilead Sciences Inc. (США).

В настоящее время накоплен обширный опыт, свидетельствующий о высокой клинической эффективности анти-VEGF терапии при ДР. Многочисленные исследования доказывают, что применение антагонистов VEGF на фоне ДР приводит к снижению проницаемости сосудистой стенки, уменьшению экссудации, ограничивает пролиферацию эндотелиальных клеток, последующее формирование микроаневризм и кровоизлияний [24, 28, 30, 46]. Применение антагонистов VEGF препятствует избыточной васкуляризации и развитию пролиферативной ДР, а также повышает вероятность регресса гиперваскуляризации, снижает риск тракционной отслойки сетчатки и способствует восстановлению зрения [20, 25, 29, 45, 46].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все сказанное свидетельствует о перспективности применения антагонистов VEGF в лечении ДР. В то же время номенклатура препаратов-антагонистов VEGF, пригодных для использования в офтальмологической практике, остается весьма ограниченной и включает всего несколько наименований. В настоящее время по результатам проведенных клинических исследований маркетинговое разрешение на использование при диабетической ретинопатии (и в офтальмологии вообще) получили только три препарата: ранибизумаб, афлиберцепт и пегаптаниб. Дальнейшее развитие этого направления терапии можно связывать не только с продолжением всестороннего клинического изучения уже существующих препаратов, но также и с разработкой новых антагонистов VEGF, предназначенных специально для применения в офтальмологии. В будущем прогресс анти-VEGF терапии может быть связан с поиском новых решений в конструировании биомолекул, отличающихся от

уже существующих препаратов по механизму подавления VEGF-опосредованного ангиогенеза, терапевтической эффективности и клинической безопасности.

### SUMMARY

A. V. Faizullin, K. A. Burian,

T. D. Gubchenko, V. A. Yakuschenko,

S. N. Rolik-Attia

### VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ANTAGONISTS

### IN THE TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY:

### PROBLEMS AND PERSPECTIVES

One of the most common and serious complications by its medical and social consequences of diabetes mellitus is diabetic retinopathy. Microcirculatory and hypoxic dysfunctions in the retina of the patients with diabetic retinopathy lead to the physiological imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors. Currently it is believed that increase of VEGF secretion plays an important role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Its excessive secretion is also the main cause of retina pathologic hypervascularization leading to impairment or even total loss of eyesight. It is clear that maximum effective control of glycemia is the main condition of diabetic retinopathy prevention and development, but this strategic goal cannot be fully achieved due to a number of objective reasons. Currently specific methods of effecting the key mechanisms of diabetic retinopathy development and progression, based on angiogenesis stimulator effects inhibition, have been developed.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, VEGF, VEGF antagonists, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, conbercept, pegaptanib.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диабетическая ретинопатия: учебное пособие / С. В. Нарышкина [и др.]. – Благовещенск, 2015. – 114 с.
2. Глобальный доклад по диабету / ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275388>. – Дата доступа: 15.01.2020.
3. Борзилова, Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А.

Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 98–103.

4. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–33.

5. Перспективы лечения диабетической ретинопатии: воздействие на фактор роста эндотелия / А. Г. Кузьмин [и др.] // Сахарный диабет. – 2009. – № 2. – С. 33–38.

6. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease / A. K. Pandey [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 2. – P. 218–223.

7. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры у больных с диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой / А. Г. Кузьмин [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 32–36.

8. Hofman, P. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion / P. Hofman // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119, № 6. – P. 861–866.

9. Selim, K. M. Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy / K. M. Selim, D. Sahan, T. Muhittin // Indian. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 375–379.

10. Antonetti, D. A. Perspectives in Diabetes / D. A. Antonetti, A. J. Barber, S. K. Bronson // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2401–2411.

11. Durham, J. T. Microvascular modifications in diabetic retinopathy / J. T. Durham, I. M. Herman // Curr. Diab. Rep. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 253–264.

12. Stem, M. S. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications / M. S. Stem, T. W. Gardner // Curr. Med. Chem. – 2013. – Vol. 20, № 26. – P. 3241–3250.

13. Marneros, A. G. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function / A. G. Marneros // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 67, № 5. – P. 1451–1459.

14. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (обзор литературы) / В. И. Коненков [и др.] // Офтальмохирур-

гия. – 2013. – № 4. – С. 111–115.

15. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1a как критерий развития гипоксии тканей / Е. Б. Шустов [и др.] // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4–15.

16. Бурлев, В. А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор) / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, Н. А. Ильясова // Пробл. репрод. – 2008. – № 3. – С. 15–22.

17. Повещенко, О. В. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза / О. В. Повещенко, А. Ф. Повещенко, В. И. Коненков // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 48–61.

18. Folkman, J. Angiogenesis / J. Folkman // Annu. Rev. Med. – 2006. – Vol. 57. – P. 1–18.

19. Panretinal photocoagulation versus ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: Patient-centered outcomes from a randomized clinical trial / W. T. Beaulieu [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 170. – P. 206–213.

20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy // JAMA Ophthalmol. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 283–293.

21. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials / P. Mitchell [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93, № 5. – P. 610–613.

22. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) / S. Rofagha [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120. – P. 2292–2299.

23. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / J. F. Arevalo [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92, № 2. – P. 213–216.

24. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy / R. L. Avery [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, № 10. – P. e1–e15.

25. Bevacizumab (Avastin) for the management of anterior chamber neovascularization and neovascular glaucoma / D. Brouzas [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 3. – P. 685–688.

26. Cho, W. B. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy /

W. B. Cho // *Retina*. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 516–522.

27. Intravitreal bevacizumab combined with panretinal photocoagulation in the treatment of open angle neovascular glaucoma / S. Ciftci [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 1028–1033.

28. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) / R. Jorge [et al.] // *Retina*. – 2006. – Vol. 26, № 9. – P. 1006–1013.

29. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial / A. Mirshahi [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 263–269.

30. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy / S. Moradian [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246, № 12. – P. 1699–1705.

31. Contrast sensitivity evaluation in high risk proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation associated or not with intravitreal bevacizumab injections: a randomised clinical trial / R. C. Preti [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97, № 7. – P. 885–889.

32. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study) / M. Tonello [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 86, № 4. – P. 385–389.

33. Yeh, P. T. Intravitreal bevacizumab injection for recurrent vitreous haemorrhage after diabetic vitrectomy / P. T. Yeh, C. H. Yang, C. M. Yang // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, № 7. – P. 634–640.

34. Intravitreal bevacizumab treatment for neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens / N. Yoshida [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 249, № 10. – P. 1547–1552.

35. Adverse events associated with intraocular injections of bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma / T. Higashide [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 250, № 4. – P. 603–610.

36. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab / A. M. Carneiro [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2011. – Vol. 225. – P. 211–221.

37. Ranpura, V. Treatment-related mor-

talities with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis / V. Ranpura, S. Hapani, S. Wu // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 487–494.

38. Охочимская, Т. Д. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований / Т. Д. Охочимская, О. В. Зайцева // *Российский офтальмологический журнал*. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 103–111.

39. Ботабекова, Т. К. Афлиберцепт в лечении макулярных отеков различной этиологии / Т. К. Ботабекова, Г. К. Жургумбаева, Н. А. Алдашева // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2017. – № 1. – С. 45–49.

40. Астахов, Ю. С. Лечение афлиберцептом больных с диабетическим макулярным отеком / Ю. С. Астахов, П. А. Нечипоренко // *Офтальмологические ведомости*. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 94–109.

41. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion / Z. Sun [et al.] // *Retina*. – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 1723–1730.

42. Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX Study / K. Liu [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 197. – P. 156–167.

43. Клинические результаты лечения экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации Пегаптаном / М. Ю. Бурова [и др.] // *Офтальмохирургия*. – 2013. – № 2. – С. 32–37.

44. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration / E. Gragoudas [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2805–2816.

45. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy / V. H. González [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93, № 11. – P. 1474–1478.

46. Use of pegaptanib for recurrent and non-clearing vitreous haemorrhage in proliferative diabetic retinopathy / D. Hornan [et al.] // *Eye*. – 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 1315–1359.

**Адрес для корреспонденции:**

61001, Украина,  
г. Харьков, площадь Защитников Украины, 17,  
Институт повышения квалификации  
специалистов фармации,  
Национальный фармацевтический университет,  
тел.: +38(057)732-27-98,  
e-mail: farmtex-ipksf@nuph.edu.ua,  
Файзуллин А. В.

Поступила 22.01.2020 г.